

## AZITROMICIN

## AZITHROMYCIN

# Uloga azitromicina u liječenju infekcija uzrokovanih shiga-toksinskom enteroagregacijskom *Escherichia coli* 0104:H4

## *The Role of Azithromycin in the Treatment of Infections Caused by Shiga Toxin–Producing Enteroaggregative Escherichia coli 0104:H4*

**Dalibor Vukelić**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

**Sažetak** Enteroagregacijska *Escherichia coli* koja proizvodi shiga-toksin (STEC 0104:H4) uzrokovala je epidemiju enterokolitisa u Njemačkoj u svibnju 2011. godine. Epidemija je karakterizirana visokom učestalošću hemolitičko-uremijskog sindroma (HUS) koji se javio u više od 20% oboljelih. Antimikrobno liječenje upotrebljava se u liječenju enterokolitisa uzrokovano enteroagregacijskom *Escherichia coli* (*E. coli*), no nije dopušteno u liječenju infekcija uzrokovanih STEC-om zbog povećane učestalosti HUS-a. Tijekom epidemije u Njemačkoj uzrokovane STEC-om značajan broj bolesnika liječen je azitromicinom. Primjena azitromicina skratila je kliconoštvo i nije utjecala na incidenciju HUS-a.

**Ključne riječi:** *Escherichia coli*, shiga-toksin, hemolitičko-uremijski sindrom, azitromicin

**Summary** An outbreak of Shiga toxin–producing enteroaggregative *Escherichia coli* (STEC 0104:H4) infection with a high incidence of haemolytic uremic syndrome (HUS) occurred in Germany in May 2011. Antibiotic therapy is widely used to treat enteroaggregative *E. coli* infection but antibiotic treatment of STEC infection is discouraged because it might increase the risk of HUS development. In the German outbreak, a noticeable number of patients received azithromycin treatment. Treatment with azithromycin was associated with a lower frequency of long-term STEC 0104 H4 carriage, and it did not affect the incidence of HUS.

**Key words:** *Escherichia coli*, Shiga toxin, haemolytic uremic syndrome, azithromycin

*Escherichia coli* (*E. coli*) prvi je put izolirana krajem 19. stoljeća kao crijevni saprofit čovjeka i velikog broja životinjskih vrsta (1). Dio sojeva stječe čimbenike virulencije pa neki izazivaju intestinalne bolesti, a neki ekstraintestinalne bolesti (npr. upale mokraćnih putova ili novorođenačku sepsu). Postoji pet vrsta *E. coli* koje uzrokuju intestinalne bolesti. Među njima su osobito značajni sojevi koji stvaraju toksine (shiga-toksin – *E. coli* koja proizvodi verotoksin – STEC/VTEC) (2) te sojevi koji imaju sposobnost vezanja za epitelne stanice crijeva (enteroagregacijska *E. coli* – EAEC) (3). Sojevi *E. coli* koji izlučuju shiga-toksin (STEC) uzrokuju alimentarne toksoinfekcije, ali i teške i potencijalno smrtonosne bolesti kao što su hemoragični kolitis i hemolitičko-uremijski sindrom (2).

Enteroagregacijska *E. coli* (EAEC) važan je uzročnik proljeva putnika (3). U nekim zemljama (SAD) najčešći je bakterijski uzročnik sporadične dijareje kod inače zdrave djece i odraslih. EAEC se povezuje i s mogućom kroničnom upa-

lom crijevne sluznice koja kod djece može dovesti do pothranjenosti i zaostajanja u rastu i intelektualnom razvoju (4).

**E. coli 0157:H7** (5) prepoznata je 1982. godine kao osobito važan uzročnik bolesti kod ljudi. Prenosi se na ljude hranom, vodom, a moguć je i interhumani prijenos. Radi se o soju koji luči shiga-toksin i izaziva teške oblike bolesti kao što su hemoragični kolitis i hemolitičko-uremijski sindrom – HUS (6). S obzirom na mogućnost izazivanja epidemija, ovaj soj postaje globalni javnozdravstveni problem. Uzbunjuje velike proizvođače hrane. Mijenja percepciju javnosti i dovodi do novih preporuka o pravilnom pripravljanju i pohrani hrane. Valja naglasiti da se u liječenju infekcija *E. coli* 0157:H7 antimikrobno liječenje ne preporučuje. Kliconoštvo nakon preboljele bolesti relativno je kratko (medijan 17 dana).

Tijekom godina dokazano je da i drugi sojevi *E. coli* mogu izazvati HUS. Za razliku od soja *E. coli* 0157 skupnim ime-



nom nazivamo ih *E. coli* non O157. Incidencija infekcija sojevima O157 u EU je 1,19/100.000 (6), a *E. coli* non O157 0,6/100.000 (6) stanovnika.

## Prikaz epidemije u Njemačkoj

Njemačka u svibnju 2011. godine proglašava epidemiju hemolitičko-uremijskog sindroma koji nastaje kao komplikacija hemoragičnog kolitisa izazvanog *Escherichia coli* koja proizvodi shiga-toksin (**STEC**) serotipa **O104:H4** (7). Izolirani soj osim što producira shiga-toksin posjeduje i čimbenike virulencije tipične za enteroagregacijske sojeve, a i za sojeve koji izazivaju ekstraintestinalne forme bolesti (među inim i otpornost na mnogobrojne antibiotike) (8). Smatra se da osnovni genski materijal potječe od enteroagregacijske *E. coli* na koju su horizontalnim prijenosom s drugih sojeva *E. coli* prenesena dodatna patogene svojstva (sposobnost stvaranja shiga-toksina, otpornost na antibiotike itd.) (8). Od svibnja do srpnja u Njemačkoj je oboljelo oko 4.000 osoba. Kod 20-ak posto bolesnika razvija se hemolitičko-uremijski sindrom, a 50-ak bolesnika umire (7).

Za razliku od dosadašnjih epidemija u ovoj obolijevaju uglavnom odrasle osobe (7). Veći postotak bolesnika obolijeva od HUS-a uz značajno veću smrtnost (7).

Osim teških kliničkih slika tijekom kliconoštvu kod oboljelih osoba zapaženo je i važno dulje kliconoštvo nego tijekom prijašnjih epidemija. Tako je kliconoštvo dulje od 4 tjedna opaženo kod 2/3 bolesnika, a neki bolesnici ostali su kliconoše i dulje od 160 dana (9).

Većina bolesnika liječenih tijekom epidemije nije dobivala antibiotike. Osnovni razlog primjene antibiotika bila je sumnja na septičko stanje s ishodištem iz crijeva.

Bolesnici u kojih se razvio HUS liječeni su dijalizom i plazmaferezom. Kod dijela bolesnika s HUS-om unatoč navedenim mjerama došlo je do pogoršanja (najčešće neurološke komplikacije) te se pristupilo eksperimentalnom liječenju eculizumabom (10) (monoklonsko protutijelo koje vezanjem za terminalne komponente komplekta blokira potencijalni dodatni patofiziološki mehanizam koji vodi razvoju i progresiji HUS-a). Budući da su osobe s defektom ili blokadom terminalnih komponenta komplekta podložnije razvoju invazivne meningokokne bolesti, potrebno je provesti njezinu profilaksu. 22 bolesnika liječena su eculizumabom u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici u *Lübecku* u okviru multicentričnoga kliničkog pokusa (9). Profilaksa meningokokne bolesti provedena je azitromicinom (500 mg 1-3. i 250 mg 4., 6., 8., 10., 12. i 14. dan zajedno s cijepljenjem protiv meningokoka).

Primarni cilj pokusa bila je procjena učinka eculizumaba u liječenju HUS-a. Premda se azitromicin primarno rabio u profilaksi meningokokne bolesti, kao sekundarni cilj studije procijenio se utjecaj azitromicina na kliconoštvo *E. coli* O104:H4. Kontrolnu skupinu činila su 43 bolesnika (22 s HUS-om kod kojih nije bilo potrebno liječenje eculizumabom te 21 bolesnik s enterokolitisom) kod kojih nije provedeno antimikrobno liječenje. Dugotrajno kliconoštvo (dulje od 28 dana) dokazano je kod 4,5% bolesnika liječenih azitromicinom i 81,4% bolesnika kod kojih nije provedeno antimikrobno liječenje (9). U grupi bolesnika s dugotrajnim

kliconoštvom (30-60 dana) naknadno je provedeno liječenje azitromicinom (500 mg tijekom 3 dana) koje je dovelo do trajne dekolonizacije, a bez znakova indukcije HUS-a ili značajnijih nuspojava (9).

Premda je tijekom epidemije 2011. godine većina oboljelih bila u Njemačkoj, značajan je broj oboljelih opisan u mnogim zemljama Europe, Kanadi i SAD-u (tablica 1).

Tablica 1. Prikaz oboljelih tijekom epidemije 2011. godine prema izvješću WHO

Zemlja	Hemolitičko-uremijski sindrom		Hemoragični enterokolitis	
	Broj slučajeva	Smrtni ishod	Broj slučajeva	Smrtni ishod
Austrija	1	0	4	0
Kanada	0	0	1	0
Češka	0	0	1	0
Danska	10	0	15	0
Francuska	7	0	10	0
Njemačka	857	32	3.078	16
Grčka	0	0	1	0
Luksemburg	1	0	1	0
Nizozemska	4	0	7	0
Norveška	0	0	1	0
Poljska	2	0	1	0
Španjolska	1	0	1	0
Švedska	18	1	35	0
Švicarska	0	0	5	0
Velika Britanija	3	0	4	0
SAD	4	1	2	0
<b>Ukupno</b>	<b>908</b>	<b>34</b>	<b>3.167</b>	<b>16</b>

## Rasprava

Antimikrobno se liječenje ne preporučuje u liječenju enterokolitisa uzrokovanih **STEC-om** zbog povećanog rizika od razvoja HUS-a (11) premda su dokazi dvojbeni (12).

**EAEC** je važan uzročnik u okviru dijareje putnika (3) te čest sporadični uzročnik proljeva u djece i odraslih. Azitromicin je često lijek izbora u liječenju sindroma dijareje putnika (13).

**E. coli** O104:H4 posjeduje patogene svojstva i enteroagregacijskih sojeva i sojeva koji proizvode shiga-toksin. Rezultati studije (9) provedene u *Lübecku* pokazuju da liječenje azitromicinom kod bolesnika u ranoj fazi bolesti smanjuje broj dugotrajnih kliconoša, a također dovodi do dekolonizacije dugotrajnih kliconoša bez povećanja incidencije HUS-a ili teških nuspojava. Dugotrajno kliconoštvo potencijalno je težak problem. Tijekom epidemije u svibnju 2011. godine u Francuskoj (14) i Nizozemskoj (15) opisani su slučajevi HUS-a koji su posljedica fekooralnog interhu-



manog prijenosa u okviru obiteljskih epidemija. Premda rezultati obećavaju, potencijalnu vrijednost azitromicina u liječenju infekcija shiga-toksinskom enteroagregacijskom *E. coli* O104:H4 potrebno je dodatno provjeriti prospektivnim studijama te eventualno i kliničkim po-

kusima, a također je potrebno ispitati eventualnu vrijednost azitromicina u liječenju drugih sojeva shiga-toksinske *E. coli*.

Do tada ključna mjera u prevenciji enterokolitisa uzrokovanog *E. coli* ostaje pravilno pripravljanje i rukovanje hranom.

## Literatura

1. ESCHERICH T. The intestinal bacteria of the neonate and breast fed infant. 1884. Rev Infect Dis 1988 10(6):1220-5.
2. WONG CS, JELACIC S, HABEEL RL, WATKINS SL, TARR PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 2000;342(26):1930-6.
3. WEINTRAUB A. Enteroaggregative *Escherichia coli*: epidemiology, virulence and detection. J Med Microbiol 2007;56(Pt 1):4-8.
4. STEINER TS. Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin 8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 1998;177:88-96.
5. JOHNSON WM, LIOR H, BEZANSON GS. Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. Lancet 1983;1;1(8314-5):76.
6. GYLES CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. J Anim Sci 2007;85:E45-E62.
7. FRANK C, WERBER D, CRAMER JP i sur. HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 2011;365(19):1771-80.
8. SCHEUTZ F, NIELSEN EM, FRIMODT-MØLLER J i sur. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. Euro Surveill 2011;16(24):19889.
9. NITSCHKE M, SAYK F i sur. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. JAMA 2012 Mar 14;307(10):1046-52.
10. ORTH D, KHAN AB, NAIM A i sur. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. J Immunol 2009;182:6394-400.
11. TARR PI, GORDON CA, CHANDLER WL. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005;365(9464):1073-86.
12. SAFDAR N, SAID A, GANGNON RE, MAKI DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002;288(8):996-1001.
13. De la CABADA BAUCHE J, DUPONT HL. New developments in traveler's diarrhea. Gastroenterol Hepatol (NY). 2011; 7(2):88-95.
14. ALDABE B, DELMAS Y, GAULT G i sur. Household transmission of haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4, south western France, June 2011. Euro Surveill 2011 Aug 4;16(31).
15. KUIJPER E, VERMONT C, Van DISSEL JT. Household transmission of haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4 in the Netherlands, May 2011. Euro Surveill 2011; 16 (25): 19897.

### Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Doc. dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

e-mail: dvukelicster@gmail.com

### Primljeno/Received:

14. 11. 2012.

November 14, 2012

### Prihvaćeno/Accepted:

28. 11. 2012.

November 28, 2012

# PLIVA<sup>®</sup>sept lucid

polialkoholni antiseptik za ruke

## *Mudar izbor za higijenu Vaših ruku!*

- PLIVA<sup>®</sup>sept lucid se jednostavno utrlja na ruke bez uporabe vode
- djeluje brzo i učinkovito (uništava 99% mikroorganizama za 30 sekundi)
- PLIVA<sup>®</sup>sept lucid je baktericid (uključujući MRSA), tuberkulocid, fungicid i potpuni virucid
- s visokom koncentracijom sredstava za njegu ruku
- posebno pogodan za učestalu primjenu

